

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT AMENDE DE L'ETAT MEMBRE DE REFERENCE

Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 7(5) des médicaments contenant du salmeterol/fluticasone propionate.

Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la de la Commission, ce RCP sera, si nécessaire, l'objet de mises à jour par les autorités compétentes de l'état-membre. Par conséquent, ce RCP peut ne pas correspondre à la version actuelle.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

<Nom de fantaisie> 50/100 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose.

<Nom de fantaisie> 50/250 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose.

<Nom de fantaisie> 50/500 microgrammes/dose, poudre pour inhalation en récipient unidose.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dose de <Nom de fantaisie> délivre :

50 microgrammes de salmétérol (sous forme de xinafoate de salmétérol) et 100, 250 ou

500 microgrammes de propionate de fluticasone.

Pour les excipients, voir 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour inhalation en récipient unidose

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Asthme

<Nom de fantaisie> est indiqué en traitement continu de l'asthme dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée :

- chez des patients, insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de courte durée d'action par voie inhalée « à la demande »
- ou
- chez des patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée.

Remarque : le dosage <Nom de fantaisie> 50/100 microgrammes/dose, n'est pas adapté au traitement de l'asthme persistant sévère de l'adulte et de l'enfant.

Bronchopneumopathie chronique obstructive

<Nom de fantaisie> est indiqué en traitement symptomatique de la BPCO sévère (VEMS < 50 % de la valeur théorique) chez les patients présentant des antécédents d'exacerbations répétées, et des symptômes significatifs malgré un traitement bronchodilatateur continu.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie inhalée uniquement.

Il conviendra d'informer le patient que pour observer un effet optimal du traitement, <Nom de fantaisie> doit être administré quotidiennement même lorsque les symptômes sont améliorés.

Le médecin devra vérifier régulièrement que le dosage prescrit de <Nom de fantaisie> est bien adapté à l'état clinique du patient. Le dosage de <Nom de fantaisie> ne sera modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale efficace.

Lorsque les symptômes sont contrôlés par la plus faible posologie recommandée en deux prises par jour, l'administration d'un corticoïde inhalé seul sera alors envisagée. Il pourra être également envisagé de réduire la posologie de <Nom de fantaisie> à une prise par jour, si le médecin estime nécessaire de maintenir un traitement par bêta-2 mimétiques de longue durée d'action pour le contrôle des symptômes. L'horaire de la prise de <Nom de fantaisie> sera alors fonction de la fréquence d'apparition des symptômes. Si la prédominance des symptômes est nocturne, <Nom de fantaisie> sera administré le soir ; si elle est diurne, <Nom de fantaisie> sera administré le matin.

Le dosage de <Nom de fantaisie> qui sera prescrit au patient devra correspondre à la dose de fluticasone adaptée à la sévérité de son asthme. Si les dosages disponibles de cette association fixe ne répondent pas aux nécessités pour ajuster les posologies en fonction de l'état du patient, bêta-2 agonistes et/ou corticoïdes devront être prescrits individuellement.

Posologie préconisée :

Asthme

Adultes et adolescents de 12 ans et plus :

une inhalation (50 microgrammes de salmétérol et 100 microgrammes de propionate de fluticasone)
2 fois par jour

ou

une inhalation (50 microgrammes de salmétérol et 250 microgrammes de propionate de fluticasone)
2 fois par jour

ou

une inhalation (50 microgrammes de salmétérol et 500 microgrammes de propionate de fluticasone)
2 fois par jour

Enfants de 4 ans et plus :

une inhalation (50 microgrammes de salmétérol et 100 microgrammes de propionate de fluticasone) 2 fois par jour.

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de <Nom de fantaisie> chez les enfants de moins de 4 ans.

Bronchopneumopathie chronique obstructive :

Adultes:

une inhalation (50 microgrammes de salmétérol et 500 microgrammes de propionate de fluticasone)
2 fois par jour.

Population à risque :

Il n'y a pas lieu d'ajuster les doses chez les sujets âgés ou atteints d'insuffisance rénale. Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de <Nom de fantaisie> chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Utilisation du Diskus :

Après ouverture du dispositif, pousser le levier pour préparer une dose. L'embout buccal sera ensuite placé entre les lèvres, la dose peut alors être inhalée, après quoi le dispositif sera refermé.

4.3 Contre-indication

- hypersensibilité connue à l'un des principes actifs ou excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

L'adaptation d'un traitement anti-asthmatique se fait par palier en fonction de l'état clinique du patient qui sera régulièrement réévalué par un suivi médical et le contrôle de la fonction respiratoire.

<Nom de fantaisie> n'est pas adapté au traitement des crises d'asthme. Dans ces situations, le patient devra avoir recours à un bronchodilatateur à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes aigus. Le patient sera informé qu'il doit ainsi avoir en permanence à sa disposition un médicament bronchodilatateur à action rapide et de courte durée destiné à être utilisé en cas de crise d'asthme. <Nom de fantaisie> n'est pas destiné au traitement de première intention de l'asthme ; il ne devra être instauré que si un traitement par corticoïde s'avère nécessaire et après que la dose optimale de corticoïde ait été déterminée.

Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs à action rapide et de courte durée pour traiter les symptômes est le signe d'une déstabilisation de la maladie. Dans ce cas, le patient devra consulter son médecin.

Une détérioration plus ou moins rapide du contrôle des symptômes doit faire craindre une évolution vers un asthme aigu grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital et, par conséquent, nécessite une consultation médicale urgente. Il conviendra alors d'envisager une augmentation de la corticothérapie. De même, si le contrôle des symptômes reste insuffisant à la suite d'un traitement par <Nom de fantaisie>, une consultation médicale est nécessaire.

Chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO, la prescription d'une corticothérapie complémentaire doit être prise en compte.

Chez les patients asthmatiques le traitement par <Nom de fantaisie> ne devra pas être interrompu brusquement en raison d'un risque d'exacerbation. Par ailleurs, il conviendra de toujours rechercher la posologie minimale efficace sous contrôle médical. Chez les patients atteints de BPCO, l'arrêt du traitement peut aussi s'accompagner d'une détérioration symptomatique et doit donc s'opérer sous contrôle médical.

Comme d'autres corticoïdes destinés à être administrés par voie inhalée, <Nom de fantaisie> doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire.

(Nom de fantaisie) doit être administré avec prudence en cas de troubles du rythme cardiaque et autres anomalies cardiovasculaires, de diabète, d'hypokaliémie ou d'hyperthyroïdie.

Des hypokaliémies susceptibles d'entraîner des conséquences graves peuvent être observées après l'administration de bêta-2 agonistes par voie systémique. Néanmoins, les taux plasmatiques de salmétérol restent faibles lorsque celui-ci est administré par voie inhalée aux doses thérapeutiques.

Comme avec d'autres produits inhalés, l'augmentation du sifflement bronchique témoignant d'un bronchospasme à la suite de l'inhalation de la poudre, doit conduire à l'arrêt du traitement par <Nom de fantaisie> et à un examen clinique du patient. Le traitement devra être réévalué pour envisager le cas échéant, une thérapeutique alternative.

<Nom de fantaisie> contient jusqu'à 12,5 milligrammes de lactose par dose. Cette quantité n'entraîne normalement pas de réaction chez les patients intolérants au lactose.

Des précautions devront être prises lors du relais de la corticothérapie générale par <Nom de fantaisie> notamment chez les patients susceptibles de présenter une fonction surrénalienne altérée.

La corticothérapie inhalée peut entraîner des effets systémiques, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. La survenue de ces effets reste cependant moins probable qu'au cours d'une corticothérapie orale. Il peut être observé une inhibition de la fonction surrénale, un retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, une diminution de la densité minérale osseuse, une cataracte et un glaucome. En conséquence, -chez les patients asthmatiques la posologie minimale efficace devra toujours être recherchée.

La croissance des enfants recevant une corticothérapie inhalée à long terme devra être régulièrement surveillée.

En cas de stress ou lorsqu'une intervention chirurgicale est prévue, une supplémentation par corticoïdes par voie générale peut être nécessaire.

L'administration de propionate de fluticasone par voie inhalée favorise la diminution du recours aux corticoïdes oraux pour traiter l'asthme, mais elle ne prévient pas le risque d'apparition d'une insuffisance surrénale lors du sevrage des patients traités au long cours par une corticothérapie orale. Ce risque existe également chez les patients ayant reçu de fortes doses de corticoïdes en urgence. Le risque de persistance d'une freination des fonctions surrénales doit rester présent à l'esprit dans les situations d'urgence et/ou susceptibles de déclencher un état de stress. Une corticothérapie substitutive adaptée devra être envisagée. Un avis spécialisé peut être requis.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les concentrations plasmatiques retrouvées après inhalation étant faibles, le risque d'interactions médicamenteuses entraînant un retentissement clinique est en général peu probable. Néanmoins, il conviendra de rester prudent en cas d'administration concomitante de produits inhibiteurs puissants du CYP3A4 (ex : ketoconazole, ritonavir) lors d'un traitement par fluticasone en raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone. Toute augmentation de l'exposition systémique survenant lors de traitements associés pendant une période prolongée peut entraîner une majoration de l'effet freinateur sur l'axe corticosurrénalien. Quelques rares cas décrivant un retentissement clinique lié à ce type d'interaction ont été rapportés (voir rubrique 4.4. « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

Les bêta-bloquants, sélectifs ou non-sélectifs, doivent être évités sauf nécessité absolue.

L'administration concomitante d'autres bêta-adrénergiques peut potentialiser les effets bêta-2 mimétiques.

4.6 Grossesse et allaitement

En clinique, il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation du salmétérol et du propionate de fluticasone pendant la grossesse et l'allaitement, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique. Les études de reproduction menées chez l'animal ont mis en évidence une foetotoxicité des bêta-2 mimétiques et des glucocorticoïdes (voir rubrique 5.3 « Données de sécurité précliniques »).

L'utilisation de <Nom de fantaisie> au cours de la grossesse ne devra être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour le fœtus.

Chez la femme enceinte, il conviendra de toujours rechercher la dose minimale efficace de propionate de fluticasone assurant un contrôle suffisant des symptômes de l'asthme.

En clinique humaine, aucune donnée n'est disponible sur le passage dans le lait maternel.

Chez le rat, le salmétérol et le propionate de fluticasone sont éliminés dans le lait. L'utilisation de <Nom de fantaisie> au cours de l'allaitement ne devra être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur tout risque éventuel pour l'enfant.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'y a pas eu d'étude évaluant les effets de ce médicament sur l'aptitude à conduire les véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

<Nom de fantaisie> contient du salmétérol et du propionate de fluticasone, dont les effets indésirables sont connus. Aucun effet indésirable nouveau n'est apparu lors de l'administration conjointe des deux principes actifs dans la même formulation. Comme avec d'autres produits inhalés, un bronchospasme paradoxal peut survenir à la suite de l'inhalation.

Les effets secondaires, associés au salmétérol et au propionate de fluticasone, sont les suivants :

Salmétérol :

Des effets secondaires liés aux propriétés pharmacodynamiques du bêta-2 mimétique, tels que tremblements, palpitations et maux de tête, ont été rapportés. Ils sont le plus souvent transitoires et diminuent avec la poursuite du traitement.

Des arythmies cardiaques (incluant fibrillation auriculaire, tachycardie supraventriculaire et extrasystoles) peuvent survenir chez certains patients.

Des cas d'arthralgies, de myalgies, de crampes musculaires et d'irritations oropharyngées ont été rapportés, ainsi que des réactions d'hypersensibilité, incluant éruption cutanée, oedèmes et angioedèmes.

Propionate de fluticasone :

Une raucité de la voix et une candidose (muguet) buccale et pharyngée peuvent survenir chez certains patients. Elles peuvent être réduites par le rinçage de la bouche à l'eau après utilisation de <Nom de fantaisie>. Les candidoses symptomatiques peuvent être traitées par antifongiques locaux tout en continuant le traitement par <Nom de fantaisie>.

Des réactions cutanées d'hypersensibilité ont été observées.
De rares cas d'oedèmes facial et oropharyngé ont été rapportés.

Les effets systémiques (freination de la fonction surrénale, ralentissement de la croissance chez l'enfant et chez l'adolescent, diminution de la densité minérale osseuse, cataracte et glaucome) sont possibles (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

Au cours des essais cliniques menés avec <Nom de fantaisie>, les effets indésirables suivants ont été fréquemment rapportés (>1/100 et <1/10) : raucité de la voix, dysphonie, gêne pharyngée, céphalée, candidose de la bouche et de la gorge, palpitations.

4.9 Surdosage

Aucun surdosage n'a été décrit dans les essais cliniques menés avec <Nom de fantaisie>. Néanmoins, les signes de surdosage sont connus pour chacun des principes actifs.

Les symptômes d'un surdosage en salmétérol sont des tremblements, des céphalées et une tachycardie. Les antidotes de choix sont les agents bêta-bloquants cardiosélectifs, mais ceux-ci doivent être utilisés avec grande prudence chez les patients ayant des antécédents de bronchospasme. Si le traitement par <Nom de fantaisie> doit être interrompu en raison d'une exposition excessive aux bêta-2 mimétiques, il sera remplacé par un corticoïde seul. Si une hypokaliémie apparaît, elle devra être corrigée par un apport adapté de potassium.

L'administration de propionate de fluticasone à des doses supérieures à celles recommandées par voie inhalée peut entraîner une freination temporaire de la fonction surrénale. Il n'y a pas lieu d'adopter une mesure d'urgence car la fonction surrénale est rétablie en quelques jours comme en témoignent les mesures du cortisol plasmatique. Cependant, si des doses supérieures aux doses recommandées sont administrées en continu pendant une longue période, la suppression de la fonction surrénale peut être plus conséquente. Une surveillance pourra alors être nécessaire. En cas de surdosage en propionate de fluticasone, le traitement par <Nom de fantaisie> peut être poursuivi en ajustant la posologie aux doses suffisantes pour un contrôle optimal des symptômes de l'asthme (voir rubrique 4.4 « Mises en garde et précautions particulières d'emploi »).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Adrenergiques et autres anti-asthmatiques, Code ATC : R03AK06

Etudes cliniques menées avec (Nom de fantaisie) dans la BPCO :

Les études cliniques contrôlées contre placebo, d'une durée de 6 ou de 12 mois, ont montré qu'une prise régulière de <Nom de fantaisie> 50/500 microgrammes améliore la fonction respiratoire et réduit la dyspnée et la consommation des médicaments destinés au traitement des symptômes aigus. Sur une période de 12 mois, le risque d'exacerbations de BPCO était diminué de 1,42 par an à 0,99 par an comparativement au placebo et le risque d'exacerbations nécessitant une corticothérapie orale était significativement diminué de 0,81 à 0,47 par an comparativement au placebo.

Mécanisme d'action :

<Nom de fantaisie> contient du salmétérol et du propionate de fluticasone qui possèdent des modes d'action différents. Les mécanismes d'action respectifs de ces deux principes actifs sont présentés ci-dessous :

Salmétérol :

Le salmétérol est un agoniste sélectif de longue durée d'action (12 heures) des récepteurs bêta-2 adrénergiques. Il possède une longue chaîne latérale qui le lie à l'exo-site du récepteur.

Le salmétérol produit une bronchodilatation qui persiste pendant environ 12 heures. Cette durée est supérieure à celle observée généralement avec les bêta-2 mimétiques de courte durée d'action administrés aux posologies usuelles.

Propionate de fluticasone :

Le propionate de fluticasone administré par voie inhalée aux doses préconisées exerce une activité glucocorticoïde entraînant un effet anti-inflammatoire local au niveau de la muqueuse bronchique. En conséquence, les symptômes et les exacerbations d'asthme sont diminués alors que les effets systémiques sont limités comparativement à l'administration de corticoïdes par voie générale.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'administration concomitante de salmétérol et de propionate de fluticasone par voie inhalée ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de chacun des principes actifs administrés séparément. La pharmacocinétique de chaque constituant peut donc être considérée séparément.

Salmétérol :

Le salmétérol agissant localement au niveau pulmonaire, les taux plasmatiques ne sont pas corrélés à l'effet thérapeutique. De plus, peu de données sont disponibles sur la pharmacocinétique du salmétérol après administration par voie inhalée car les concentrations plasmatiques observées aux doses thérapeutiques sont très faibles (au maximum 200 picogrammes/ml), et difficilement mesurables.

Propionate de fluticasone :

La biodisponibilité du propionate de fluticasone inhalé chez les volontaires sains varie approximativement entre 10 et 30 % de la dose nominale selon le dispositif d'inhalation utilisé. Une moindre exposition systémique au propionate de fluticasone a été observée chez les patients asthmatiques ou atteints de BPCO.

L'absorption est essentiellement pulmonaire. Elle est rapide dans un premier temps puis se poursuit plus lentement. Le reste de la dose peut être déglutie mais ne contribue qu'en faible partie à l'exposition systémique du fait d'une faible solubilité aqueuse et d'un important métabolisme de premier passage. La biodisponibilité orale est ainsi inférieure à 1 %. L'exposition systémique augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la dose inhalée.

L'élimination du propionate de fluticasone est caractérisée par une forte clairance plasmatique (1150 ml/min), un important volume de distribution à l'état d'équilibre (environ 300 litres) et une demi-vie terminale d'environ 8 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 91 %.

Le propionate de fluticasone est éliminé très rapidement de la circulation systémique. Le produit est essentiellement métabolisé en un dérivé acide carboxylique inactif, par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. D'autres métabolites non identifiés sont également retrouvés dans les fèces.

La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable. Moins de 5 % de la dose est excrétée dans les urines, principalement sous forme de métabolites. La majorité de la dose est éliminée dans les fèces sous forme de métabolites et sous forme inchangée.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les résultats des études de sécurité menées chez l'animal avec chacun des principes actifs ont révélé des effets en relation avec une exacerbation de l'activité pharmacodynamique de chacun des produits.

Au cours des études de reproduction menées chez l'animal, des malformations ont été observées après administration de glucocorticoïdes (fentes palatines, malformations osseuses). Cependant, ces résultats expérimentaux observés chez l'animal, ne semblent pas prédictifs d'un effet malformatif chez l'homme aux doses recommandées. Les études menées chez l'animal avec le xinafoate de salmétérol ont montré une toxicité embryofœtale seulement après exposition à de fortes doses.

Après administration concomitante des deux principes actifs, il a été observé chez des rats recevant des doses de glucocorticoïdes connues pour induire des anomalies, une augmentation de la fréquence d'apparition de transposition de l'artère ombilicale et d'ossifications incomplètes au niveau de l'occipital.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

18 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le DISKUS est un dispositif (distributeur) en plastique contenant un film thermosoudé (PVC/Aluminium).

Chaque film thermosoudé contient 28 ou 60 récipients unidoses, régulièrement espacés.

Chaque récipient unidose contient une dose unique de principes actifs.

Boîte de 1 dispositif contenant 28 récipients unidoses.

Boîte de 1, 2, 3 ou 10 dispositifs contenant 60 récipients unidoses.

Toutes les présentations ne sont pas systématiquement commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination

Le Diskus libère une poudre qui est inhalée dans le poumon.

Sur le Diskus, un compteur de doses indique le nombre de prises restantes.

Pour des informations détaillées, consulter la notice patient.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

À compléter

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

À compléter

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

À compléter

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

À compléter